

# NUOVI TRATTAMENTI PER LE DISLIPIDEMIE

**Dott. Antonio Lanzilli**

*U.O. Diabetologia e Nutrizione Clinica*

*Centro di riferimento regionale per la diagnosi e il trattamento  
delle dislipidemie familiari*

*A.O.R.N. S. Giuseppe Moscati, Avellino*

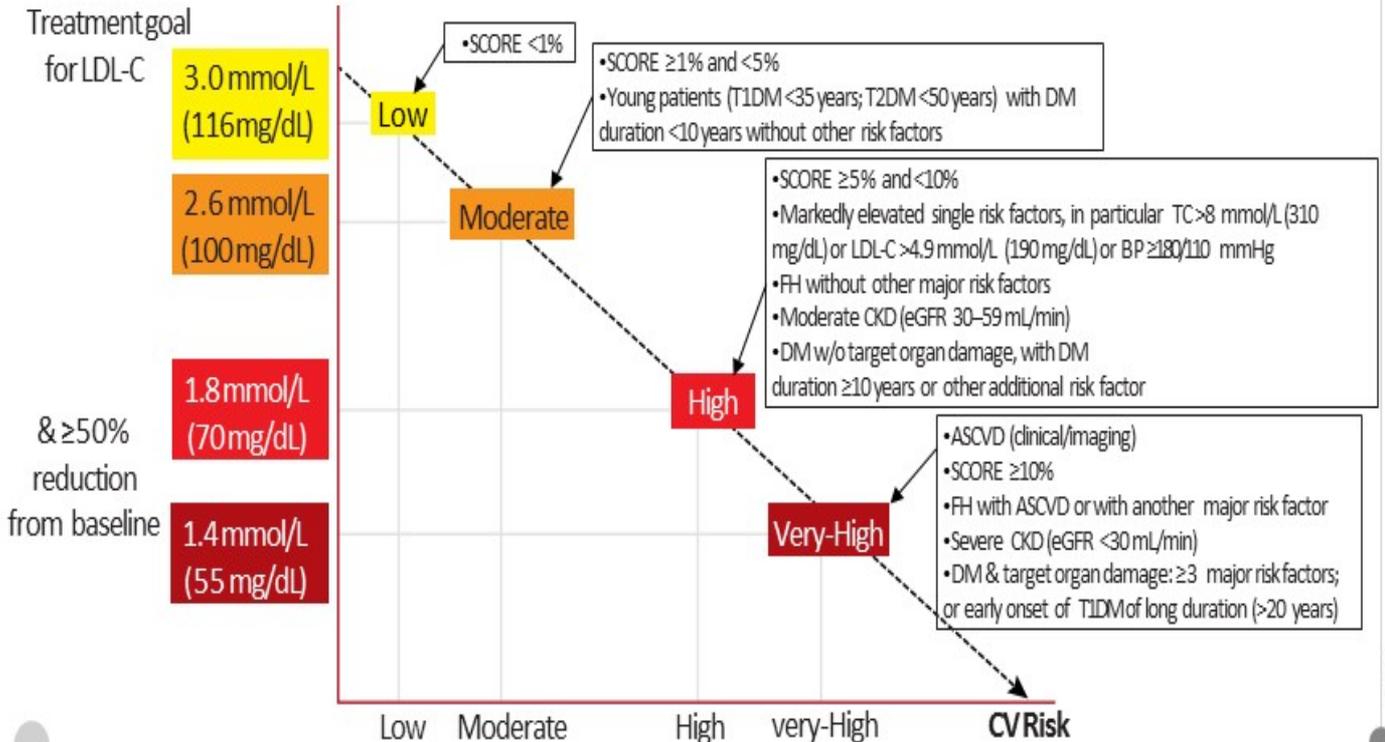
Total CV risk (SCORE)%	Untreated LDL-C levels					
	<1.4mmol/L (55 mg/dL)	1.4to <1.8mmol/L (55to <70mg/dL)	1.8to <2.6mmol/L (70to <100mg/dL)	2.6to <3.0mmol/L (100to <116mg/dL)	3.0to <4.9mmol/L (116to <190mg/dL)	≥4.9mmol/L (≥190mg/dL)
Primary Prevention						
<1 Low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
≥1 to <5, or moderate risk (see Table 1)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A

Stratificazione dei pazienti affetti da ipercolesterolemia sulla base del rischio cardiovascolare e definizione delle soglie di intervento dietetico e farmacologico.

Total CV risk (SCORE)%	Untreated LDL-C levels					
	<1.4mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to <1.8mmol/L (55 to <70mg/dL)	1.8 to <2.6mmol/L (70 to <100mg/dL)	2.6 to <3.0mmol/L (100 to <116mg/dL)	3.0 to <4.9mmol/L (116 to <190mg/dL)	≥4.9mmol/L (≥190mg/dL)
≥5 to <10, or high-risk (see Table 1)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
≥10, or at very-high-risk due to a risk condition (see Table 1)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle Intervention and concomitant drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A

Stratificazione dei pazienti affetti da ipercolesterolemia sulla base del rischio cardiovascolare e definizione delle soglie di intervento dietetico e farmacologico.

# Central Illustration Upper panel Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



Obiettivi terapeutici di riduzione del colesterolo LDL in funzione della classe di rischio cardiovascolare. Nelle nuove linee guida sono stabiliti target più ambiziosi.

# IL PRESENTE

Review Article | Published: 30 October 2018

## Safety and efficacy of statin therapy

Bhavin B. Adhyaru  & Terry A. Jacobson *Nature Reviews Cardiology* 15, 757–769(2018) | Cite this article

5822 Accesses | 52 Citations | 48 Altmetric | Metrics

### AHA Scientific Statement

#### Statin Safety and Associated Adverse Events

##### A Scientific Statement From the American Heart Association

Connie B. Newman, MD, FAHA, Chair; David Preiss, FRCPATH, PhD; Jonathan A. Tobert, MD, PhD, FAHA;  
Terry A. Jacobson, MD, FAHA, Vice Chair; Robert L. Page II, PharmD, MSPH, FAHA;  
Larry B. Goldstein, MD, FAHA; Clifford Chin, MD; Lisa R. Tannock, MD, FAHA;  
Michael Miller, MD, FAHA; Geetha Raghuvver, MD, MPH, FAHA; P. Barton Duell, MD, FAHA;  
Eliot A. Brinton, MD, FAHA; Amy Pollak, MD; Lynne T. Braun, PhD, FAHA;  
Francine K. Welty, MD, PhD, FAHA; on behalf of the American Heart Association Clinical  
Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on  
Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health;  
Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council

## Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration\**

Le statine di sintesi si confermano il farmaco di prima scelta laddove il target di LDL non possa essere corretto con il solo regime dietetico o mediante l'utilizzo di nutraceutici (in particolare per i soggetti a rischio cardiovascolare elevato/molto elevato)

## REVIEW ARTICLE

## A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins

T.-C. Weng\* MSc (Clin Pharm), Y.-H. Kao Yang\* BScPharm, S.-J. Lin† PhD and  
S.-H. Tai‡ MSc (Clin Pharm)

La tabella mostra la dose equivalente di diverse statine per ridurre il valore di LDL di una specifica percentuale.  
*Esempio: 20 mg di atorvastatina corrispondono a circa 40 mg di simvastatina.*

### Low density lipoprotein (LDL) reduction (%) of different statins in different doses

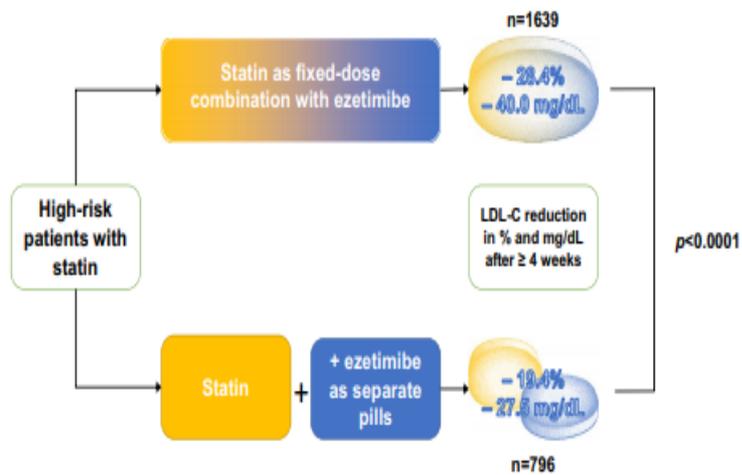
LDL reduction (%)	Atorvastatin (mg)	Fluvastatin (mg)	Lovastatin (mg)	Pravastatin (mg)	Rosuvastatin (mg)	Simvastatin (mg)
>40	>20	-	-	-	>5	>40
30–40	10	80	40/80	-	-	20
20–30	-	40	10/20	20/40	-	10
<20	-	20	-	10	-	-

## Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C

Julius L. Katzmann<sup>1</sup> · Francesc Sorio-Vilela<sup>2</sup> · Eugen Dornstauder<sup>3</sup> · Uwe Fraas<sup>3</sup> · Timo Smieszek<sup>4</sup> · Sofia Zappacosta<sup>4</sup> · Ulrich Laufs<sup>1</sup>

Received: 26 May 2020 / Accepted: 3 September 2020

© The Author(s) 2020



## The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 18, 2015

VOL. 372 NO. 25

### Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators\*

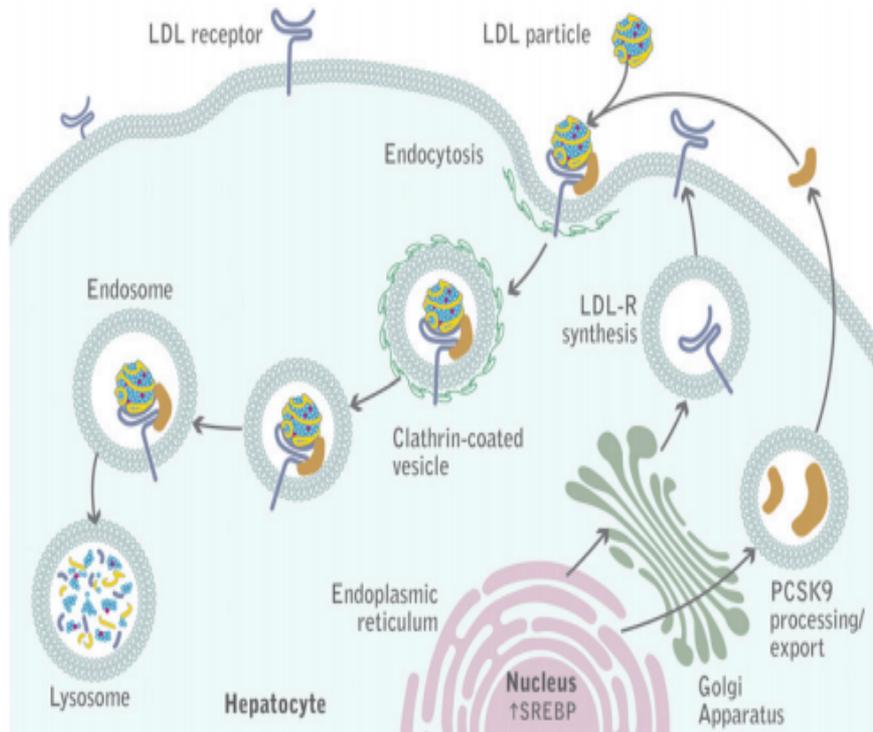
L'impiego di ezetimibe in associazione, contribuisce per un ulteriore 20% alla riduzione delle LDL, in particolare nella popolazione diabetica

*Thematic Review Series: New Lipid and Lipoprotein Targets for the Treatment of Cardiometabolic Diseases*

## The PCSK9 decade

Gilles Lambert,<sup>\*§</sup> Barbara Sjouke,<sup>†</sup> Benjamin Choque,<sup>§</sup> John J. P. Kastelein,<sup>†</sup> and G. Kees Hovingh<sup>1,†</sup>

Laboratoire Inserm U957,<sup>\*</sup> Université de Nantes, Faculté de Médecine, Nantes, France; Department of Vascular Medicine,<sup>†</sup> Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; and The Heart Research Institute,<sup>§</sup> Lipid Research Group, Sydney, New South Wales, Australia



Gli anticorpi monoclonali alirocumab ed evolocumab, meglio noti come farmaci inibitori della proteina PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9), responsabile della degradazione del recettore delle LDL epatico, sono caratterizzati da un meccanismo d'azione differente rispetto ai tradizionali farmaci ipolipemizzanti e costituiscono un'opzione terapeutica innovativa. Essi legano la proteina PCSK9 impedendo che questa interagisca con il complesso LDL-recettore, impedendone la degradazione favorendone il riciclo sulla superficie epatocitaria. Il conseguente incremento dei livelli epatici dei recettori delle LDL ne aumenta la captazione e diminuisce la concentrazione del colesterolo LDL circolante.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

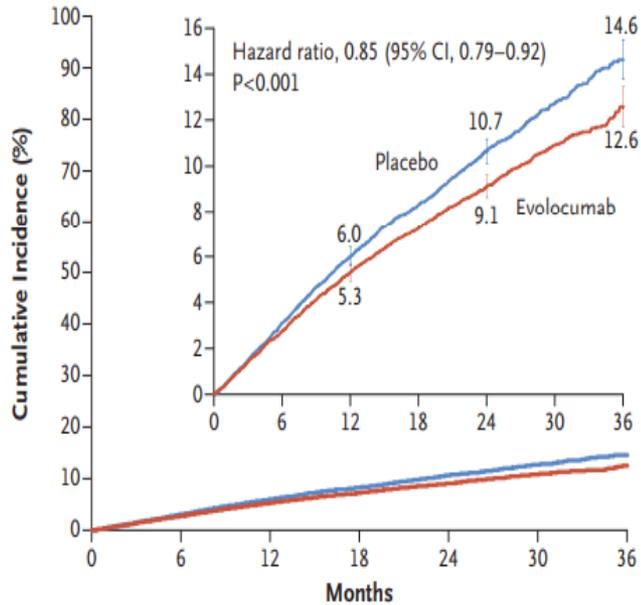
ESTABLISHED IN 1812 MAY 4, 2017 VOL. 376 NO. 18

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients  
with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,  
Narimorn Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Julia F. Kuder, M.A.,  
Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D., Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P.,  
and Terje R. Pedersen, M.D., for the FOURIER Steering Committee and Investigators\*

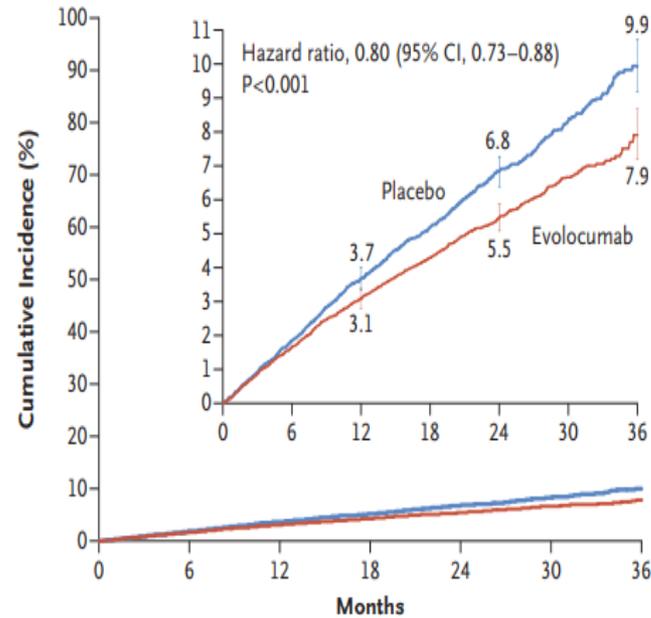
Significativa riduzione di endpoint  
cardiovascolare composto  
primario e secondario

A Primary Efficacy End Point



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

L'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica) si è verificato in 1344 pazienti (9,8%) nel gruppo evolocumab e in 1563 pazienti (11,3%) nel gruppo placebo (p < 0,001). Allo stesso modo, evolocumab ha ridotto significativamente l'endpoint composto secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus).

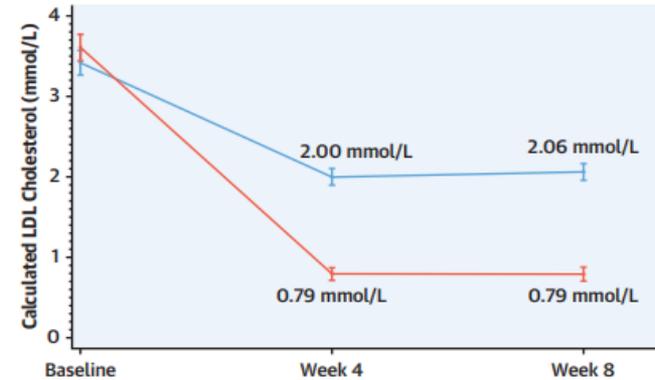
## Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS)



Konstantinos C. Koskinas, MD, MSc,<sup>1</sup> Stephan Windecker, MD,<sup>2</sup> Giovanni Pedrazzini, MD,<sup>3</sup> Christian Mueller, MD,<sup>4</sup> Stéphane Cook, MD,<sup>4</sup> Christian M. Matter, MD,<sup>4</sup> Olivier Müller, MD,<sup>4</sup> Jonas Häner, MD,<sup>4</sup> Baris Gencer, MD,<sup>4</sup> Carmela Crjjenica, MD,<sup>5</sup> Poorya Amini, PhD,<sup>6</sup> Olga Deckarm, MD,<sup>4</sup> Juan F. Iglesias, MD,<sup>4</sup> Lorenz Räber, MD, PhD,<sup>7</sup> Dik Heg, PhD,<sup>8</sup> François Mach, MD<sup>9</sup>

Recentemente è stato pubblicato sul Journal of American College of Cardiology uno studio su pazienti con recente SCA (30 giorni) nei quali è stato intrapreso un precoce trattamento con evolocumab. Questo studio, il primo di un inibitore di PCSK9 iniziato in ospedale in pazienti che si presentano con SCA, ha dimostrato che l'aggiunta di evolocumab 420 mg una volta ogni 4 settimane a statine ad alta intensità, rispetto a statina ad alta intensità da sola, ha portato ad una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo LDL dopo 8 settimane. Il trattamento con evolocumab ha ridotto il C-LDL medio livelli da 3,61 a 0,79 mmol/l già in 4 settimane dopo l'evento indice e consentito al 95% dei pazienti per raggiungere gli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida. Il trattamento è stato ben tollerato senza insorgenza di eventi avversi degni di nota.

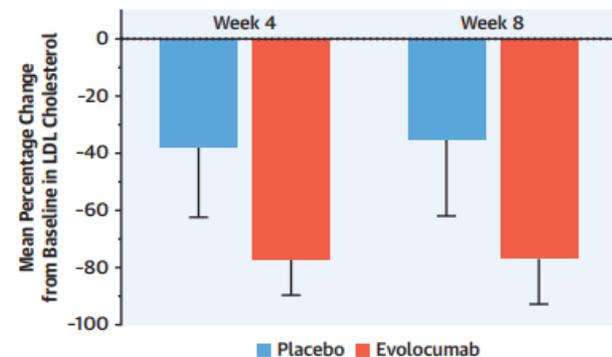
### A LDL-C Levels Over Time



	Week 4	Week 8
No. of Patients		
Placebo	148	149
Evolocumab	146	141
Absolute Difference (mmol/L)	1.34	1.43
Percentage Difference	38.4%	40.7%
P value	< 0.001	< 0.001

— Placebo — Evolocumab

### B Percent Reduction in LDL-C

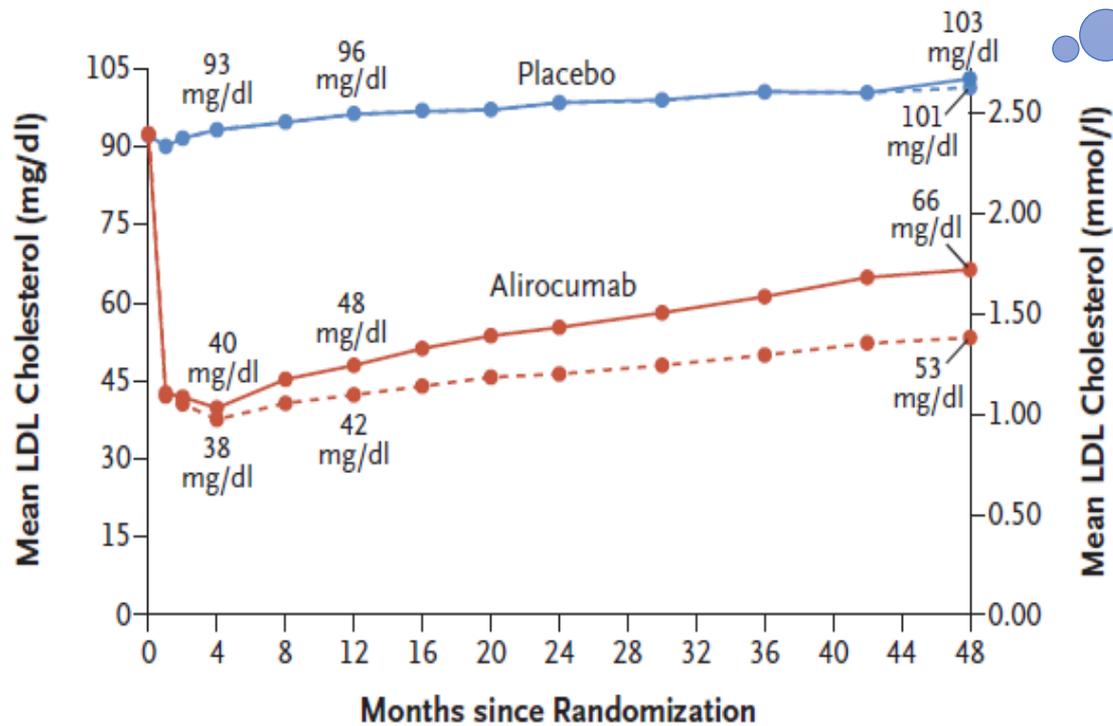


The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** of **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 29, 2018 VOL. 379 NO. 22

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*



Riduzione significativa di del 62 % dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale in confronto con il placebo che si è mantenuta fino a 54% a 48 settimane (p<0,001)

VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

## NOTA ALLA SLIDE PRECEDENTE

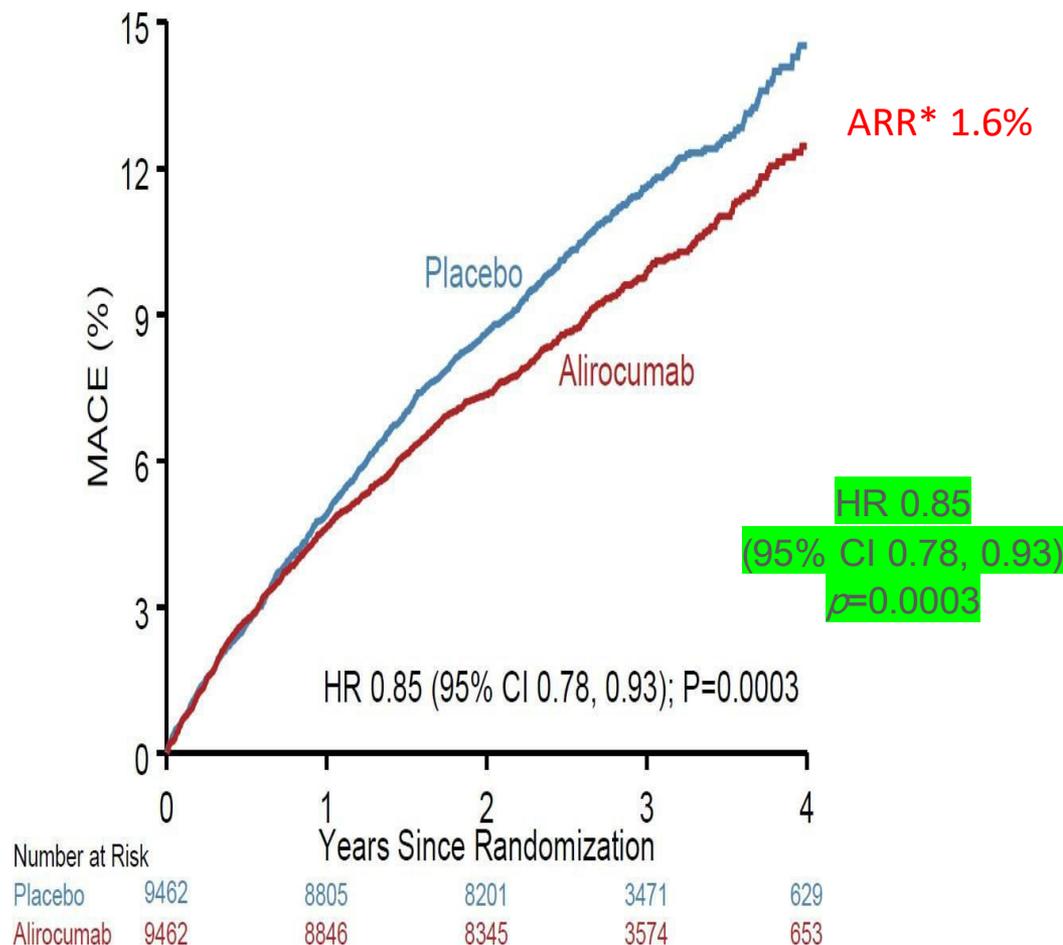
Per l'alirocumab, l'altro inibitore di PCSK9, il trial di approvazione è l'ODYSSEY Outcomes. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che coinvolge 18.924 pazienti che hanno avuto una sindrome coronarica acuta da 1 a 12 mesi prima, con un valore di LDL colesterolo di almeno 70 mg/dl, HDL di almeno 100 mg/dl apo B di almeno 80 mg/dl, praticavano terapia con statine a dose ad alta intensità o alla dose massima tollerata. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere alirocumab per via sottocutanea a una dose di 75 mg (9462 pazienti) o placebo (9462 pazienti) ogni 2 settimane.

Nel gruppo alirocumab (che escludeva i valori misurati dopo l'interruzione di alirocumab e dopo la sostituzione in cieco del placebo per alirocumab), la media di colesterolo LDL a 4 mesi, 12 mesi e 48 mesi era: 38 mg/dl, 42 mg/dl e 53 mg/dl rispettivamente. Rispetto al placebo vi era dunque una riduzione rispettivamente del 62,7%, 61,0% e 54,7%.

L'abbassamento dei livelli di colesterolo LDL con alirocumab è stato sostenuto ma nel tempo in misura minore rispetto a quanto documentato in studi precedenti che, tuttavia, avevano una più breve durata. L'aumento del colesterolo LDL, l'interruzione prematura del trattamento, la riduzione o sostituzione di placebo nel caso di alirocumab in condizioni di cieco e l'attenuazione dell'intensità del trattamento con statine.

## Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecroq, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*



Nel gruppo alirocumab vi è stata significativa riduzione degli eventi cardiovascolari di natura aterosclerotica con riduzione significativa dell'endpoint primario cardiovascolare (MACE a 4 punti ovvero morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile) come è evidenziabile dal grafico.

Significativa  
riduzione  
dell'endpoint  
primario

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 29, 2018 VOL. 379 NO. 22

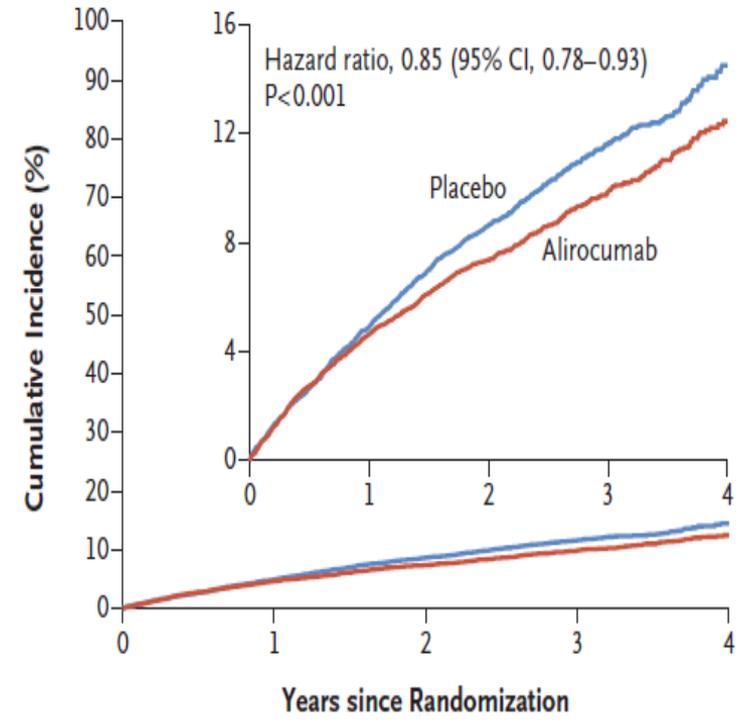
Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittrner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jakema, G. Lecroix, K.W. Mahaffey, A. Morosoff, R. Porody, K. Quin, M.T. Roe, W.J. Sasseles, J.F. Tansley, R. Tricci, M.D. White, and A.M. Zetter, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*

**Significativa riduzione di endpoint cardiovascolare composito primario e secondario nel braccio di trattamento rispetto a placebo (p<0,001). Non differenza tra i sottogruppi**

L'endpoint primario composito si è verificato in 903 pazienti (9,5%) nel gruppo alirocumab e in 1052 pazienti (11,1%) nel gruppo placebo ( P <0,001). L'effetto di alirocumab sul rischio relativo dell'endpoint primario composito non differiva significativamente secondo uno qualsiasi delle specificate variabili di sottogruppo.

End Point	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>			
Primary end point: composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization	903 (9.5)	1052 (11.1)	0.85 (0.78–0.93)	<0.001
Major secondary end points, in order of hierarchical testing				
Any coronary heart disease event*	1199 (12.7)	1349 (14.3)	0.88 (0.81–0.95)	0.001
Major coronary heart disease event†	793 (8.4)	899 (9.5)	0.88 (0.80–0.96)	0.006
Any cardiovascular event‡	1301 (13.7)	1474 (15.6)	0.87 (0.81–0.94)	<0.001
Composite of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke§	973 (10.3)	1126 (11.9)	0.86 (0.79–0.93)	<0.001
Death from coronary heart disease	205 (2.2)	222 (2.3)	0.92 (0.76–1.11)	0.38¶
Death from cardiovascular causes	240 (2.5)	271 (2.9)	0.88 (0.74–1.05)	
Death from any cause	334 (3.5)	392 (4.1)	0.85 (0.73–0.98)	



*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 29, 2018 VOL. 379 NO. 22

Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome

G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek, D.L. Bhatt, V.A. Bittner, R. Diaz, J.M. Edelberg, S.G. Goodman, C. Hanotin, R.A. Harrington, J.W. Jukema, G. Lecorps, K.W. Mahaffey, A. Moryusef, R. Pordy, K. Quintero, M.T. Roe, W.J. Sasiela, J.-F. Tamby, P. Tricoci, H.D. White, and A.M. Zeiher, for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators\*



Beneficio nei pazienti acuti di una terapia ipocolesterolemizzante come era stato già ampiamente dimostrato negli studi precedenti PROVE IT IMPROVE IT con ezetimibe.



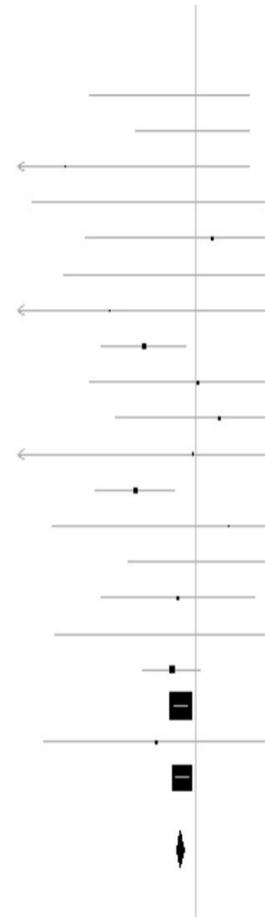
Subgroup	Patients	Incidence (%)		HR (95% CI)	Forest Plot
		Alirocumab	Placebo		
<b>Index to randomization</b>					
<2 months	6178	10.3	12.3	0.83 (0.71–0.96)	■
2 to <6 months	9518	9.6	11.1	0.85 (0.75–0.96)	■
≥6 months	3228	8.0	8.7	0.90 (0.71–1.14)	■

Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials

Manuela Casula <sup>a, b</sup>, Elena Olmastroni <sup>a, b</sup>, Mezio T. Boccalari <sup>a, b</sup>, Elena Tragni <sup>a, b</sup>, Angela Pirillo <sup>c, d</sup>, Alberico L. Catapano <sup>a, d, e, f</sup>

Study	mAbs		placebo		OR
	Events	N	Events	N	
MENDEL	2	45	0	45	5.49
LAPLACE-TIMI 57	4	158	1	157	4.13
YUKAWA	0	105	2	102	0.19
DESCARTES	2	473	0	239	2.55
LAPLACE-2	5	1117	2	558	1.25
RUTHERFORD-2	3	220	0	109	3.56
YUKAWA-2	0	202	1	202	0.33
ODYSSEY LONG TERM	27	1550	26	788	0.51
ODYSSEY COMBO I	6	207	3	107	1.04
ODYSSEY FHI	8	322	3	163	1.37
ODYSSEY FHII	2	167	1	81	0.97
OSLER-1 OSLER-2	29	2976	31	1489	0.46
ODYSSEY JAPAN	3	143	1	72	1.53
ODYSSEY HIGH FH	6	71	0	35	7.67
ODYSSEY CHOICE I	8	573	8	458	0.79
ODYSSEY CHOICE II	2	173	0	116	3.43
GLAGOV	59	484	74	484	0.73
FOURIER	1344	13784	1563	13780	0.83
ODYSSEY-KT	3	97	5	102	0.61
ODYSSEY OUTCOMES	1301	9462	1474	9462	0.84
<b>Summary</b>	<b>2814</b>	<b>32329</b>	<b>3195</b>	<b>28549</b>	<b>0.83 (0.78, 0.87)</b>
<b>Test for heterogeneity</b>	<b>p-value=0.44</b>				

Thus, the pharmacological approach with anti-PCSK9 mAbs significantly and safely improves cardiovascular outcomes. Despite that, the pooled analysis failed to show a significant cardiovascular mortality benefit with anti-PCSK9 mAb treatment, suggesting that specific longer-term studies are warranted to address this issue. We suggest that the observed delay between the rapid effect on plasma cholesterol levels and the emergence of the clinical benefit, observed both in FOURIER and ODYSSEY OUTCOMES trials, might explain this finding.



VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

### NOTA ALLA SLIDE PRECEDENTE

Questa slide molto interessante sintetizza una metanalisi condotta recentemente dal gruppo del Prof. Catapano.

Sono stati considerati ventotto RCT comprendenti 62.281 partecipanti (33.204 nel braccio mAb, 29.077 nel braccio placebo) sono stati inclusi nella meta-analisi. Il follow-up del trattamento variava da 8 settimane fino a 208 settimane.

Nel complesso non è stata osservata alcuna differenza significativa nella mortalità per tutte le cause tra i due gruppi (OR 0,93 [IC 95%, 0,85-1,03]).

Il trattamento con un mAb anti-PCSK9 era tuttavia associato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto al placebo.

**Sia l'infarto miocardico che l'ictus sono stati significativamente ridotti in seguito al trattamento con un mAb anti-PCSK9.**

L'incidenza di eventi avversi gravi è stata simile nei due gruppi.

Indicazioni AIFA per la rimborsabilità con il SSN  
per i PCSK9 inibitori.



### Entrambe le molecole

*In prevenzione primaria* in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C ≥130 mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata con ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

### Indicazione specifica per Evolocumab

- pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote
- prevenzione secondaria in pazienti di età ≤80 aa con livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli.

### Entrambe le molecole

*In prevenzione secondaria* in pazienti di età ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di LDL-C ≥100 mg/dl nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata con ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.



## Indicazioni AIFA per la rimborsabilità con il SSN per i PCSK9 inibitori.

Le indicazioni sono aggiornate al 15 Maggio 2021 e potrebbero nei prossimi mesi essere suscettibili di ulteriori modifiche da parte del legislatore.

Il dosaggio consentito di **Evolocumab** è 140 mg, 1 fl sottocute ogni 14 giorni, incrementabile a 420 mg, 1 fl sottocute mensile oppure ogni 2 settimane.

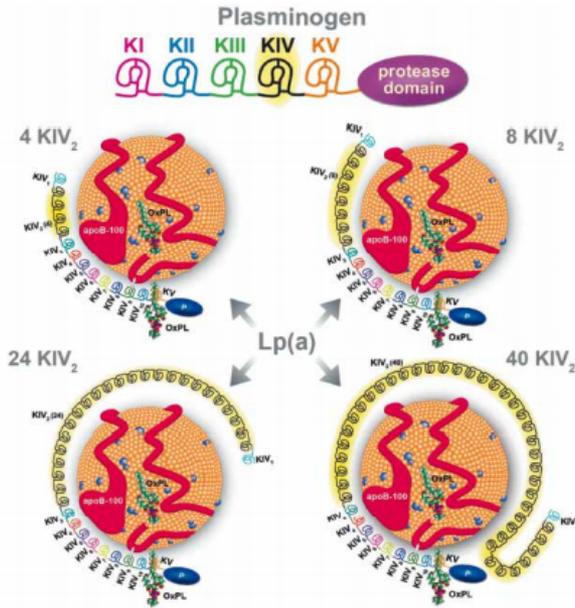
Differente è il regime posologico di **Alirocumab**: 1 fl da 75 mg sottocute ogni 14 giorni oppure 1 fl da 150 mg sottocute ogni 2 settimane.

MARCATORI DI MALATTIA

**LIPOPROTEINA(a)  
È ATEROSCLEROSI:  
È TEMPO DI TRATTARE!**  
Lipoprotein(a) and Atherosclerosis:  
it is high time to treat!

MARIA GRAZIA ZENTI, ANNA AUTOMARI, ENZO BONORA  
Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,  
Dipartimento di Medicina, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2017; 8 (3): 50-61

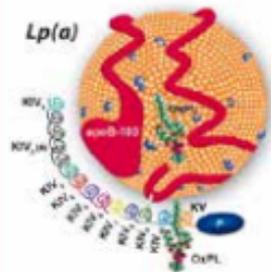


**Pro-Inflammatoria**

- ↑ espressione macrofagica di IL-8
- ↑ rilascio di citochine dai monociti
- ↑ chemiotassi/trasmigrazione dei monociti
- ↑ fosfolipidi ossidati

**Pro-Aterogena**

- ↑ legame CE
- ↑ upregulation di molecole di adesione
- ↑ proliferazione SMC
- ↑ legame a proteoglicani
- ↑ formazione foam-cell
- ↑ formazione core necrotico
- ↑ calcificazione delle lesioni



**Protrombotica**

- ↓ attivazione plasminogeno
- ↓ degradazione di fibrina
- ↑ espressione EC PAI1
- ↑ attività TFPI
- ↑ risposta piastrinica

**Molteplici isoforme, attività peculiare.**

→  
VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

Una caratteristica interessante degli studi sui PCSK9 inibitori è il contributo sul dibattito circa il ruolo della (Lp(a)). La lipoproteina(a) [Lp(a)], identificata per la prima volta da Kåre Berg nel 1963 come variante delle lipoproteine a bassa densità (LDL), è costituita da un core di colesterolo e fosfolipidi e da una componente proteica, apoB, legata con un legame disolfuro all'apoproteina(a) [apo(a)], che le conferisce caratteristiche peculiari.

Esiste una forte correlazione inversa tra peso molecolare delle isoforme e livelli circolanti di Lp(a): i soggetti omozigoti per le isoforme a peso molecolare minore hanno livelli di Lp(a) 10 volte superiori ai soggetti omozigoti per le isoforme a peso molecolare maggiore. Il meccanismo di clearance dal plasma di Lp(a) rimane controverso. La rimozione per via recettoriale mediante LDLR potrebbe avere un ruolo modesto: le statine, che per il loro meccanismo d'azione aumentano il numero dei LDLR, di fatto non riducono i livelli di Lp(a), mentre gli inibitori di PCSK9, che pure aumentano il numero dei LDLR, determinano una apprezzabile riduzione di Lp(a). Lp(a) contribuisce al rischio CV con molteplici meccanismi patogenetici proaterogeni, protrombotici e proinfiammatori. La Lp(a) infatti è più aterogena delle LDL, perchè oltre a contenere tutti i componenti delle LDL, l'apo(a) le conferisce attività proinfiammatoria per il contenuto in fosfolipidi ossidati e un potenziale effetto antifibrinolitico per la sua omologia con il plasminogeno. Inoltre Lp(a) possiede una maggiore affinità per la parete vascolare rispetto alle LDL avendo una maggiore affinità per i proteoglicani e la fibronectina presenti sulla superficie endoteliale.

## 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Certain individuals declare themselves to be at high or very high CVD risk without needing risk scoring, and all risk factors require immediate attention. This is true for patients with documented CVD, older individuals with long-standing DM, familial hypercholesterolaemia, chronic kidney disease, carotid or femoral plaques, coronary artery calcium score >100, or extreme Lp(a) elevation.

**Livelli estremi di Lp(a) modificano la classe di rischio del paziente**

### Lipid analyses for CVD risk estimation

Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

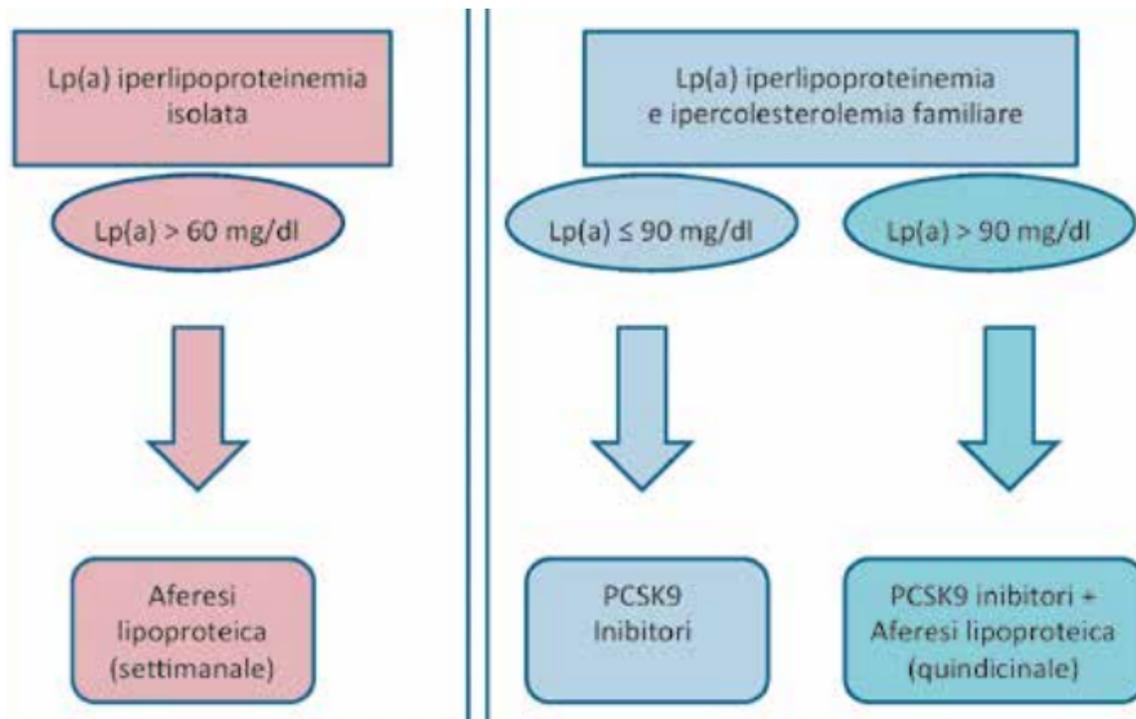
**Particolarmente significativi i livelli oltre 180 mg/dl**

Le linee guida ESC 2019 raccomandano il prelievo di Lpa almeno una sola volta nella vita al fine di identificare i soggetti a maggior rischio cardiovascolare (in caso di Lpa maggiore di 180 mg/dl il rischio è equivalente a quello di un paziente con ipercolesterolemia familiare eterozigote)

## MARCATORI DI MALATTIA

**LIPOPROTEINA(a)  
È ATEROSCLEROSI:  
È TEMPO DI TRATTARE!****Lipoprotein(a) and Atherosclerosis:  
it is high time to treat!**

MARIA GRAZIA ZENTI, ANNA ALTOMARI, ENZO BONORA

Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,  
Dipartimento di Medicina, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

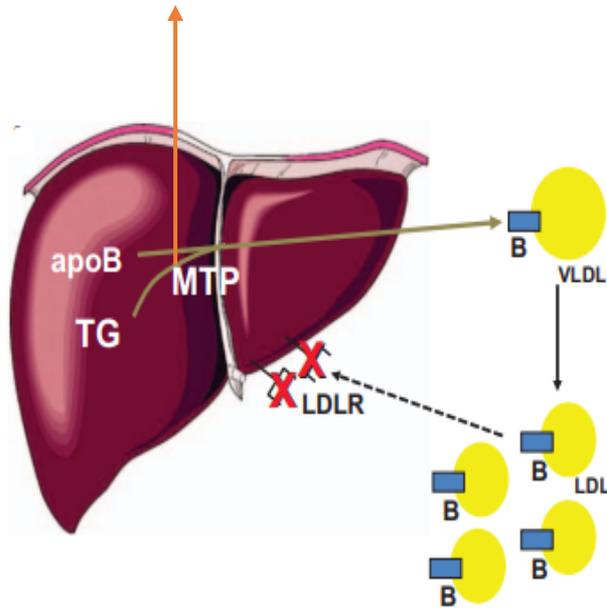
A tutt'oggi non esiste ancora un trattamento farmacologico specificamente approvato per la riduzione dei livelli di Lp(a) e l'attuale armamentario farmaceutico, pur dimostrando di ridurre i livelli, non è stato valutato in studi clinici disegnati per pazienti con iperlipoproteinemia. Già prima delle Linee Guida ESC 2019, la SISA aveva pubblicato nel 2017 un documento a riguardo, sottolineando l'importanza di diminuire i livelli plasmatici di Lp(a). Oltre alla LDL aferesi, che in tal senso costituisce il trattamento standard, i PCSK9 inibitori costituiscono una classe di farmaci promettente e si sono dimostrati efficaci nel ridurre del 30% la Lp(a), seppur non sperimentati direttamente per questo tipo di condizione.

New Drugs and Technologies

Lomitapide and Mipomersen

Two First-in-Class Drugs for Reducing Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia

Daniel J. Rader, MD; John J.P. Kastelein, MD, PhD



lomitapide

Lomitapide: a review of its clinical use, efficacy, and tolerability

Indications and cautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults (≥18 years old) with homozygous familial hypercholesterolemia, if possible with molecular confirmation</li> <li>• Not indicated in heterozygous familial hypercholesterolemia patients or other hypercholesterolemic patients</li> <li>• Not indicated in children/adolescents &lt;18 years old (lack of evidence)</li> <li>• Use with caution in patients &gt;65 years old (limited evidence)</li> <li>• For patients with end-stage renal disease with dialysis, do not exceed 40 mg per day; not studied in end-stage renal disease not on dialysis</li> <li>• For patients with mild hepatic impairment, do not exceed 40 mg per day; contraindicated in more severe hepatic damage</li> </ul>
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Start with 5 mg once day and uptitrate gradually depending on safety and tolerability at least every 4 weeks.</li> <li>• Up to maximum tolerated dose or a maximum of 60 mg per day</li> <li>• Dose may be modified according to liver-function tests, tolerability, renal function, and concomitant medication</li> </ul>
When?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• At least 2 hours after evening meal (empty stomach)</li> </ul>
Dietary advice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-fat diet, &lt;20% of daily total energy from fat</li> <li>• Restriction of alcohol consumption (no more than 1 unit per day)</li> </ul>
Supplementation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin E (400 IU) + linoleic acid (200 mg), ALA (210 mg) + EPA (110 mg) + DHA (80 mg)</li> </ul>
Monitoring liver function	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Before initiation of treatment</li> <li>• Prior to each increase of dose</li> <li>• Refer to hepatologist if liver-function testing persists &gt;3×ULN, or data suggest liver steatohepatitis or fibrosis</li> </ul>

Lomitapide è una piccola molecola che inibisce il trasferimento dei lipidi legandosi direttamente all'MTP, enzima chiave per l'assemblaggio delle lipoproteine ricche in trigliceridi nel fegato (VLDL) che sono successivamente trasformate in LDL. Tale approccio è particolarmente vantaggioso nell'HoF in cui l'attività del recettore LDL è nulla o minima.

E' indicata nel trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote con età maggiore di 18 anni.

Il dosaggio di partenza è di 5 mg/die almeno due ore dopo il pasto serale da titolare gradualmente ogni settimana se tollerato (dosaggio massimo 60 mg/die da ridurre a 40 mg/die in pazienti con IRC avanzata e/o lieve compromissione della funzionalità epatica).

E' necessario intraprendere una dieta a basso contenuto di grassi saturi (meno del 20% dell'energia totale), ridurre il consumo di alcool, supplementare il paziente con vitamina E (400 U), acido linoleico (200 mg), ALA (210 mg) e DHA (80 mg). Tale strategia è giustificata dal fatto che la lomitapide può compromettere l'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Attraverso il suo meccanismo di azione infatti lomitapide determina un ridotto assorbimento di grassi nell'intestino, con conseguente possibilità di effetti avversi gastrointestinali, principalmente diarrea, vomito, nausea, dispepsia e dolore addominale, che può essere risolto attraverso alcuni accorgimenti, quali, ad esempio, la sospensione transitoria del farmaco per uno o due giorni.

La funzionalità epatica va monitorata all'inizio del trattamento e dopo ogni incremento di dosaggio. Particolare attenzione va posta in caso di transaminasi maggiori di 3 volte il limite di normalità oppure in caso di sospetto di steatosi e/o fibrosi epatica in corso di terapia.

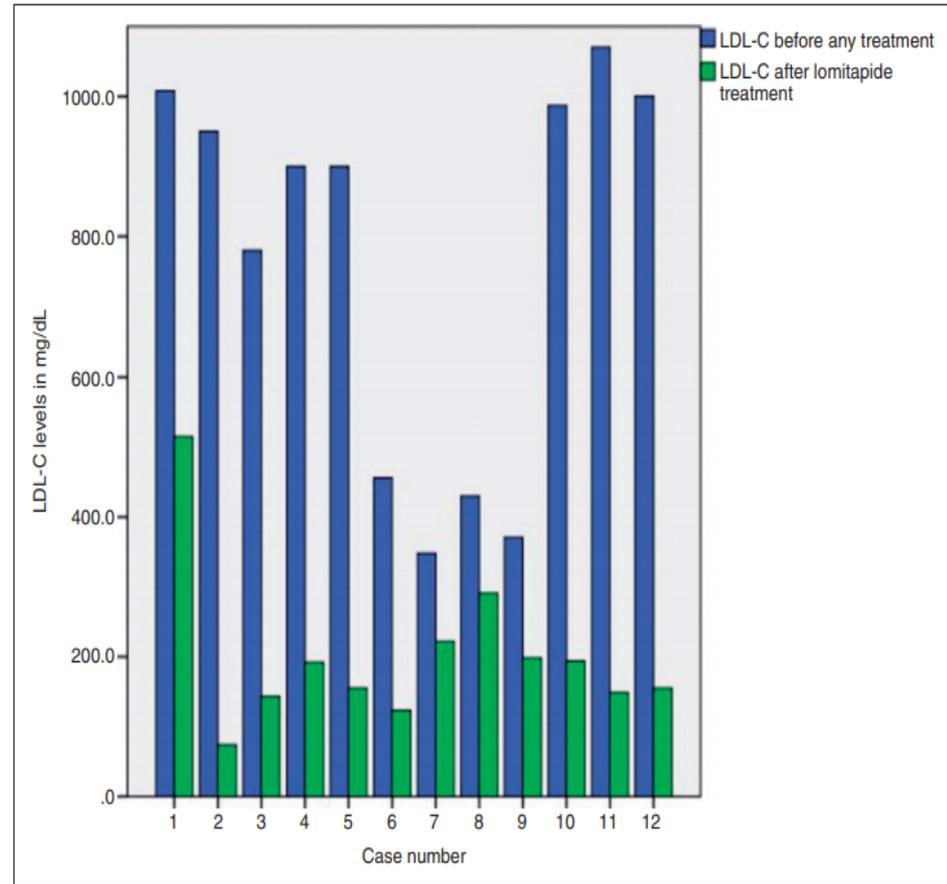
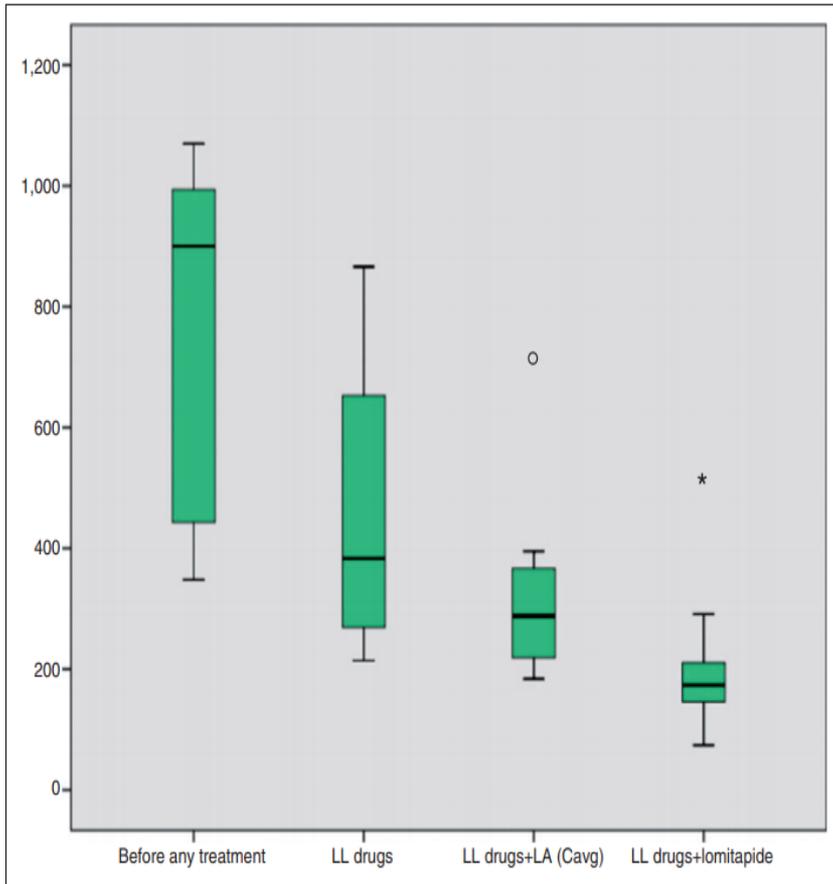
La valutazione della sicurezza di lomitapide da più di 5 anni è affidata al registro internazionale LOWER 2.

**Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia**

Genovefa Kolovou<sup>1</sup>, Olga Diakoumakou<sup>1</sup>, Vana Kolovou<sup>1,2</sup>, Epameinondas Fountas<sup>1</sup>, Stavros Stratakis<sup>3</sup>, Evangelos Zacharis<sup>4</sup>, Evangelos N Liberopoulos<sup>5</sup>, Fedra Matsouka<sup>6</sup>, Alexandros Tsoutsinos<sup>7</sup>, Irene Mastorakou<sup>8</sup>, Theodoros Katsikas<sup>1</sup>, Sophie Mavrogeni<sup>1</sup> and Georgios Hatzigeorgiou<sup>1</sup>

European Journal of Preventive Cardiology  
2020, Vol. 27(2) 153-165  
© The European Society of Cardiology 2019  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/2047462119850007  
journals.sagepub.com/home/epc  
SAGE

Questa casistica greca pubblicata sull'European Journal of Preventive Cardiology dell'ESC del 2020 è una classica dimostrazione del potere ipolipemizzante del farmaco. La maggior parte degli studi ha dimostrato riduzione efficace del C-LDL (40-50%) e raggiungimento di target di LDL-C durante il trattamento con lomitapide. In tale lavoro viene riportata una riduzione mediana del 56,7% rispetto al trattamento ipolipemizzante classico e una riduzione aggiuntiva del 54% aggiuntivo rispetto al trattamento ipolipemizzante classico combinato ad LDL aferesi.

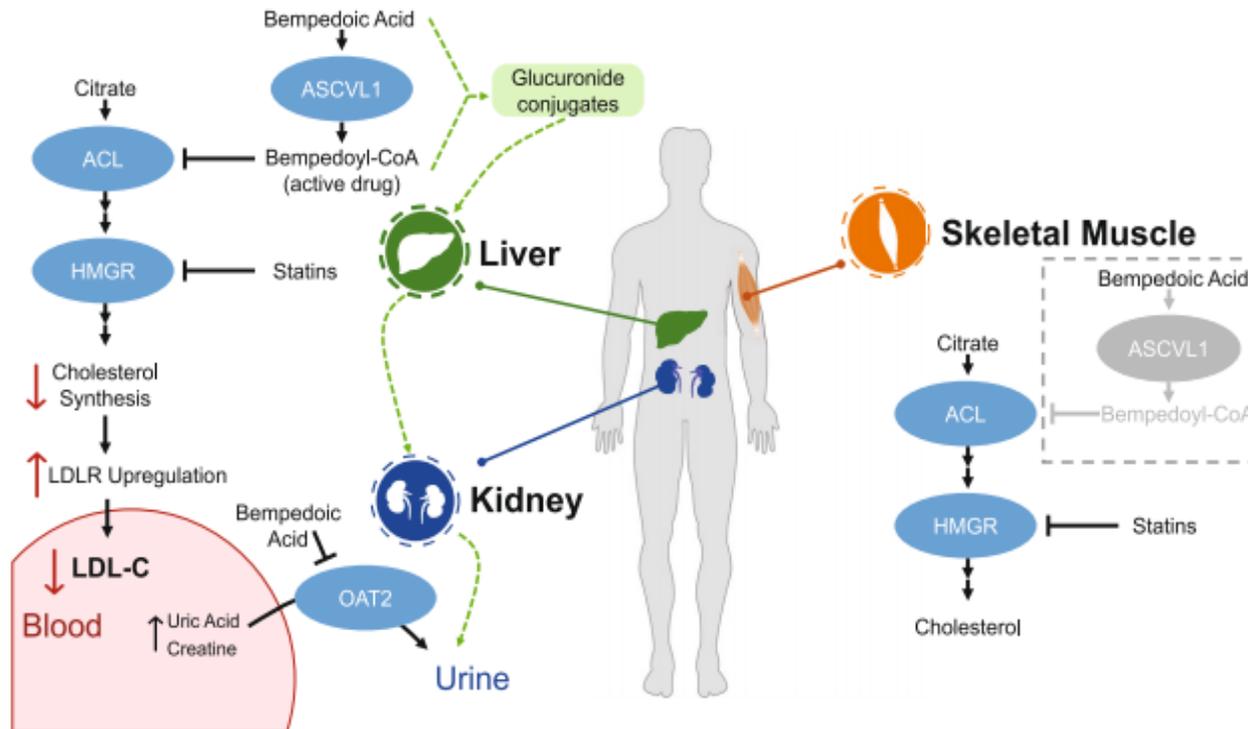


# IL FUTURO

## Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice

Christie M. Ballantyne<sup>1</sup> • Harold Bays<sup>2</sup> • Alberico L. Catapano<sup>3</sup> • Anne Goldberg<sup>4</sup> • Kausik K. Ray<sup>5</sup> • Joseph J. Saseen<sup>6</sup>

Accepted: 19 January 2021  
© The Author(s) 2021, corrected publication April 2021



L'acido bempedoico è una nuova molecola (già approvata dall'EMA ma non ancora entrata nel prontuario terapeutico italiano perché l'AIFA non ne ha ancora regolato la rimborsabilità) che arricchirà in Italia l'armamentario del medico lipidologo per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

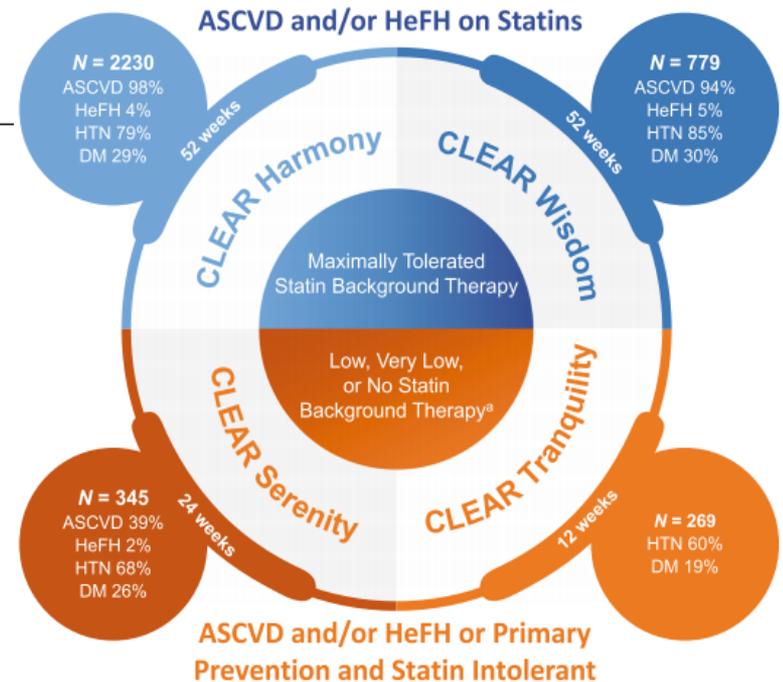
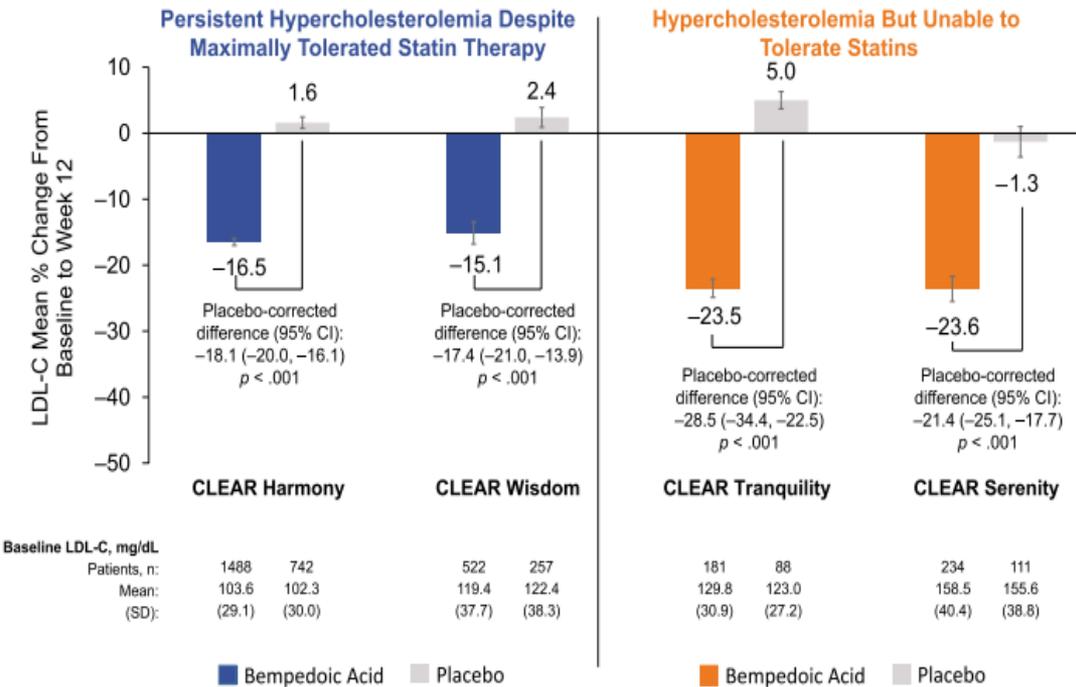
Si tratta di un profarmaco somministrabile per via orale che è convertito in forma attiva nel fegato (ma non nel muscolo) ad opera dell'acilCoA sintetasi 1 a catena molto lunga (ASCVL1). Una volta attivato, inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) che gioca un ruolo chiave nella sintesi del colesterolo in una tappa a monte di quella dell'HMGR. La conseguente sovraregolazione dei recettori delle LDL ne determina un'aumentata captazione a livello epatico ed una minore concentrazione plasmatica. L'azione dell'acido bempedoico è dunque sinergica rispetto a quella della statina.

Si parla, tuttavia, di sinergismo con potenziamento perché, agendo in punti diversi sulla via di sintesi del colesterolo, determina un'ulteriore riduzione di LDL maggiore di quella che ci si aspetta dalla sola somma della potenza delle molecole. A differenza della statina l'acido bempedoico entra nella cellula muscolare ma non è attivato a causa dell'assenza dell'ASCVL1, dunque non provoca miotossicità. L'acido bempedoico è metabolizzato dall'enzima UGT2B7 e non interagisce con i citocromi.

## Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice

Christie M. Ballantyne<sup>1</sup> • Harold Bays<sup>2</sup> • Alberico L. Catapano<sup>3</sup> • Anne Goldberg<sup>4</sup> • Kausik K. Ray<sup>5</sup> • Joseph J. Saseen<sup>6</sup>

Accepted: 19 January 2021  
© The Author(s) 2021, corrected publication April 2021



L'acido bempedoico è stato valutato in un solido programma di studi che ha raccolto gruppi eterogenei di pazienti.

Nel **Clear Harmony**, **Clear Harmony OLE**, (studio di estensione di sicurezza del Clear Harmony) e **Clear Wisdom** è stata considerata una classe di pazienti che per la quasi totalità aveva malattia cardiovascolare aterosclerotica (una percentuale dei soggetti era anche affetta da DM o HeF) ed era in terapia con statina alla massima dose tollerata (moderata o alta intensità).

L'acido bempedoico era somministrato in monoterapia (180 mg).

Il **Clear Harmony** è uno studio di fase 3, doppio cieco, placebo controllo a gruppi paralleli. I pazienti avevano LDL maggiore di 70 mg e l'acido bempedoico era aggiunto «on top» alla statina. A 52 settimane si valutava efficacia e sicurezza: vi era riduzione del 16,5 % (-19 mg/dl circa in valore assoluto) di LDL (p inferiore a 0,001) consentendo al 32% dei pazienti nel braccio sperimentale di raggiungere il target LDL sotto i 70 mg, indipendentemente dalla potenza della statina utilizzata (moderata o alta). La riduzione del 16% si raggiungeva alla 12 settimana e si manteneva alla 52 settimana. Considerazioni analoghe sulla percentuale di riduzione si possono fare per il Clear Wisdom.

**Tali obiettivi costituivano endpoint primari. Significativi erano anche gli endpoint secondari come riduzione di ApoB o hPCR.**

Nel **Clear serenity** e **Clear tranquility** i pazienti con HeF o malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) erano un sottogruppo minore rispetto a coloro che presentava multipli fattori di rischio cardiovascolare ed erano in prevenzione primaria. I pazienti assumevano una statina a basso dosaggio/bassa intensità oppure erano intolleranti a tale classe di farmaco.

Anche in tali trial, l'acido bempedoico era somministrato in monoterapia (180 mg).

Nello studio FDC, invece, le caratteristiche dei pazienti erano eterogenee (pazienti con ASCVD, HeF oppure multipli fattori di rischio) ed era testata l'associazione preconstituita di acido bempedoico ed ezetimibe (180/10 mg).

**Clear serenity** è studio fase 3 in doppio cieco placebo controllo in cui i pazienti assumevano statine a bassa intensità o non assumevano statina. Si richiedeva di portare il colesterolo a digiuno sotto i 100 mg/dl. A 24 settimane LDL si riduce del 23% (-36 mg/dl in assoluto). Tale riduzione inizia da 11 settimana. Tale discorso va fatto anche per il **Clear tranquility**. Dunque l'effetto era anche indipendente dall'assunzione o meno di statine. Significativi erano anche gli endpoint secondari come quello sulla hPCR o ApoB.

**Lo studio FDC** confrontava associazione preconstituita verso acido bempedoico solo, ezetimibe solo o placebo. Nell'associazione preconstituita vi è riduzione 36% LDL vs 23% (ezetimibe) vs 17,2% (acido bempedoico solo). Solo nei gruppi dove era assunto acido bempedoico da solo o in associazione preconstituita c'era riduzione significativa di hPCR.

Il numero di eventi avversi gravi negli studi era simile nei bracci di trattamento o placebo. Non vi erano rischi aggiuntivi.

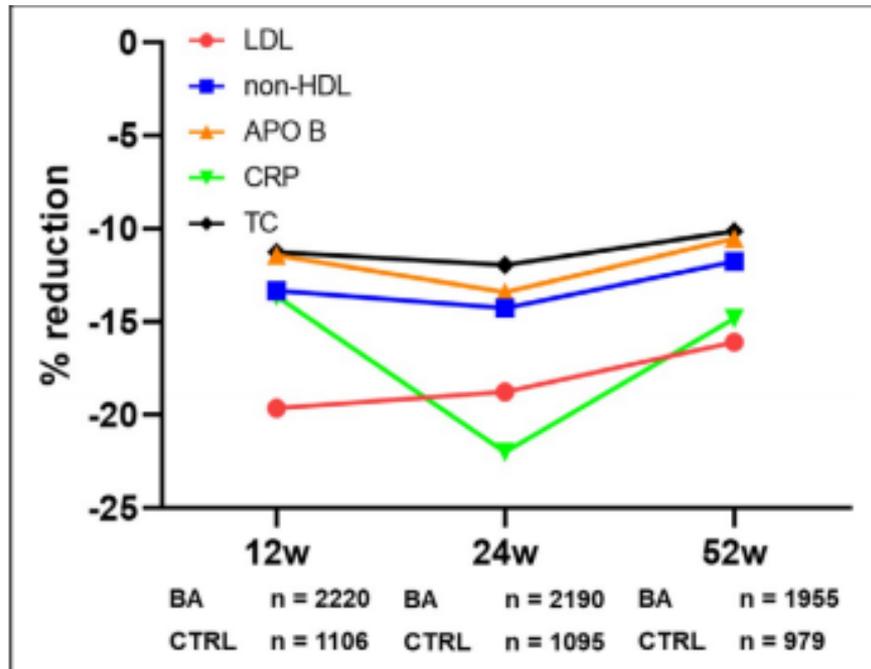
**Particolare attenzione ma non allarme va posta solo all'acido urico.**

Journal of the American Heart Association

## SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

### Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Alessandro Di Minno, PharmD PhD; Roberta Lupoli, MD PhD; Ilenia Calcaterra, MD; Paolo Poggio, PhD; Francesco Forte, MD; Gaii Spadarella, MD; Pasquale Ambrosino, MD, PhD; Gabriella Iannuzzo, MD PhD; Matteo Nicola Dario Di Minno, MD PhD



**Efficacia di riduzione di LDL  
circa il 20% fino a 52 settimane.  
Effetto su hsPCR significativo.**

In questa metanalisi del gruppo dell'AOU Federico II di Napoli, pubblicata su AHA Journal nel Luglio 2020, si analizzano globalmente i risultati di 7 RCT con acido bempedoico: tre studi hanno arruolato pazienti ad alto rischio cardiovascolare e/o ipercolesterolemia familiare eterozigote dosi stabili in terapia con statine alla massima dose tollerata da sola o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti; due studi hanno reclutato soggetti intolleranti alle statine oppure che ricevevano statine a basso dosaggio; in due trial, invece, sono stati coinvolti pazienti con ipercolesterolemia in terapia con statine massimamente tollerata.

Nel braccio in trattamento con acido bempedoico, a 12 settimane, si è assistito ad una riduzione di LDL colesterolo di circa il 17,5 % rispetto al braccio di trattamento standard. Parimenti erano ridotti il colesterolo totale (10,5 %) e apo B (10,6 %) e PCR ad alta sensibilità (-13,2 %).

Tali risultati si sono confermati a 24 e 52 settimane.

Journal of the American Heart Association

## SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

### Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Alessandro Di Minno, PharmD PhD; Roberta Lupoli, MD PhD; Ilenia Calcaterra, MD; Paolo Poggio, PhD; Francesco Forte, MD; Gaia Spadarella, MD; Pasquale Ambrosino, MD, PhD; Gabriella Iannuzzo, MD PhD; Matteo Nicola Dario Di Minno, MD PhD

In una sottoanalisi di gruppo nel quale è stata valutata l'efficacia ipolipemizzante del farmaco in setting differenti, l'acido bempedoico si conferma ridurre di circa il 20% i valori di LDL sia nei pazienti ad alto rischio che in quelli intolleranti alle statine. Una maggiore efficacia nella riduzione di C-non-HDL, ApoB e hs-PCR è stata documentata in pazienti intolleranti alle statine rispetto ai pazienti ad alto rischio. Una delle ipotesi avanzate per spiegare questo fenomeno risiede nella mancanza di un trattamento adeguato negli intolleranti alle statine, rendendo così il trattamento con acido bempedoico proporzionalmente più efficace.

Population		TC	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB	hs-CRP
Hypercholesterolemic	MD, %	-7.9	-13.1	-9.0	-7.1	-9.0
	95% CI, %	-12.9 to -3.0	-23.8 to -2.4	-16.3 to -1.7	-11.3 to -2.9	-16.3 to -1.7
	P value	0.002	0.016	0.016	0.001	0.016
Statin intolerant	MD, %	-16.0	-23.4	-20.6	-16.4	-19.7
	95% CI, %	-20.3 to -11.7	-30.1 to -16.7	-28.6 to -12.5	-21.8 to -10.9	-25.2 to -14.3
	P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
High cardiovascular risk	MD, %	-11.0	-19.0	-13.1	-11.1	-13.2
	95% CI, %	-12.1 to -9.8	-21.7 to -16.4	-14.6 to -11.6	-12.5 to -9.7	-14.8 to -11.7
	P value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

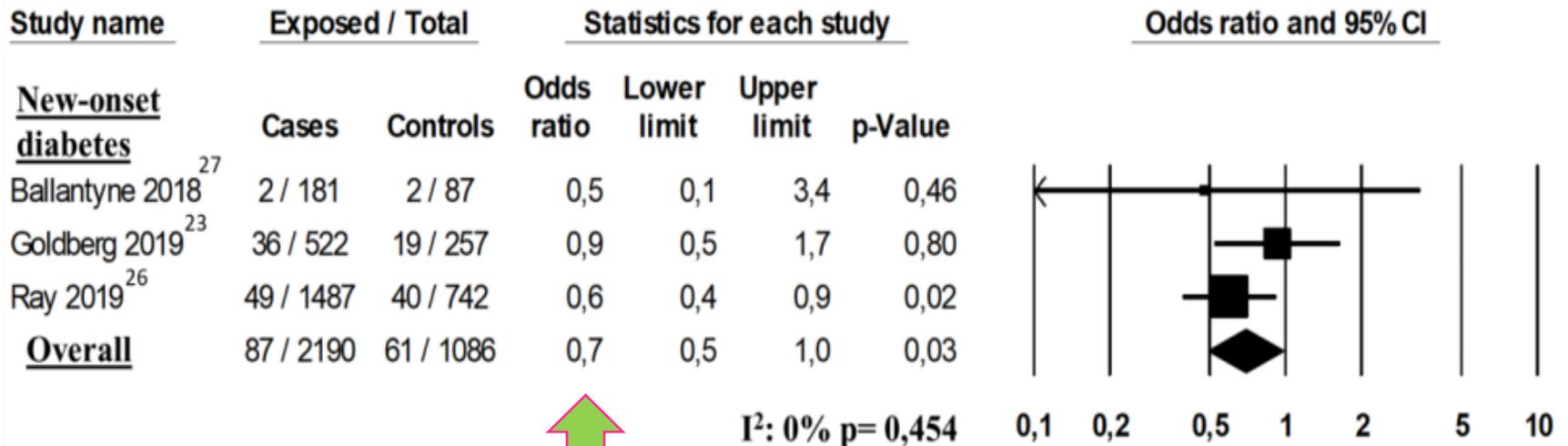
Journal of the American Heart Association

**SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Alessandro Di Minno, PharmD PhD; Roberta Lupoli, MD PhD; Ilenia Calcaterra, MD; Paolo Poggio, PhD; Francesco Forte, MD; Gaia Spadarella, MD; Pasquale Ambrosino, MD, PhD; Gabriella Iannuzzo, MD PhD; Matteo Nicola Dario Di Minno, MD PhD

**Nel gruppo di trattamento riduzione del 30% di nuovi casi di diabete (odds ratio 0,7)**



VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

Interessante è anche la riduzione di circa il 30% di nuovi casi di diabete mellito nel gruppo con acido bempedoico (odds ratio ovvero rapporto tra frequenza di diabete negli esposti e frequenza di diabete nel gruppo di controllo = 0,7). Gli autori della metanalisi, pur ritenendo necessaria una conferma futura di questo dato, spiegano tale risultato richiamando il meccanismo molecolare di funzionamento del farmaco.

Essendo un inibitore dell'adenosina trifosfato-citrato liasi, oltre a sopprimere la sintesi del colesterolo e promuovere la sovraregolazione del recettore delle LDL epatiche, modifica il metabolismo degli acidi grassi e la gluconeogenesi. L'acido bempedoico, infatti, attiva la proteina chinasi attivata da AMP la quale inibisce la fosforilazione dell'enzima acetil-CoA carbossilasi. Tale evento a sua volta, sopprime la sintesi degli steroli e degli acidi grassi, incrementa l'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga mitocondriale e migliora il metabolismo glicidico.

## Role of Bempedoic Acid in Clinical Practice

Christie M. Ballantyne<sup>1</sup> • Harold Bays<sup>2</sup> • Alberico L. Catapano<sup>3</sup> • Anne Goldberg<sup>4</sup> • Kausik K. Ray<sup>5</sup> • Joseph J. Saseen<sup>6</sup>

Accepted: 19 January 2021  
© The Author(s) 2021, corrected publication April 2021

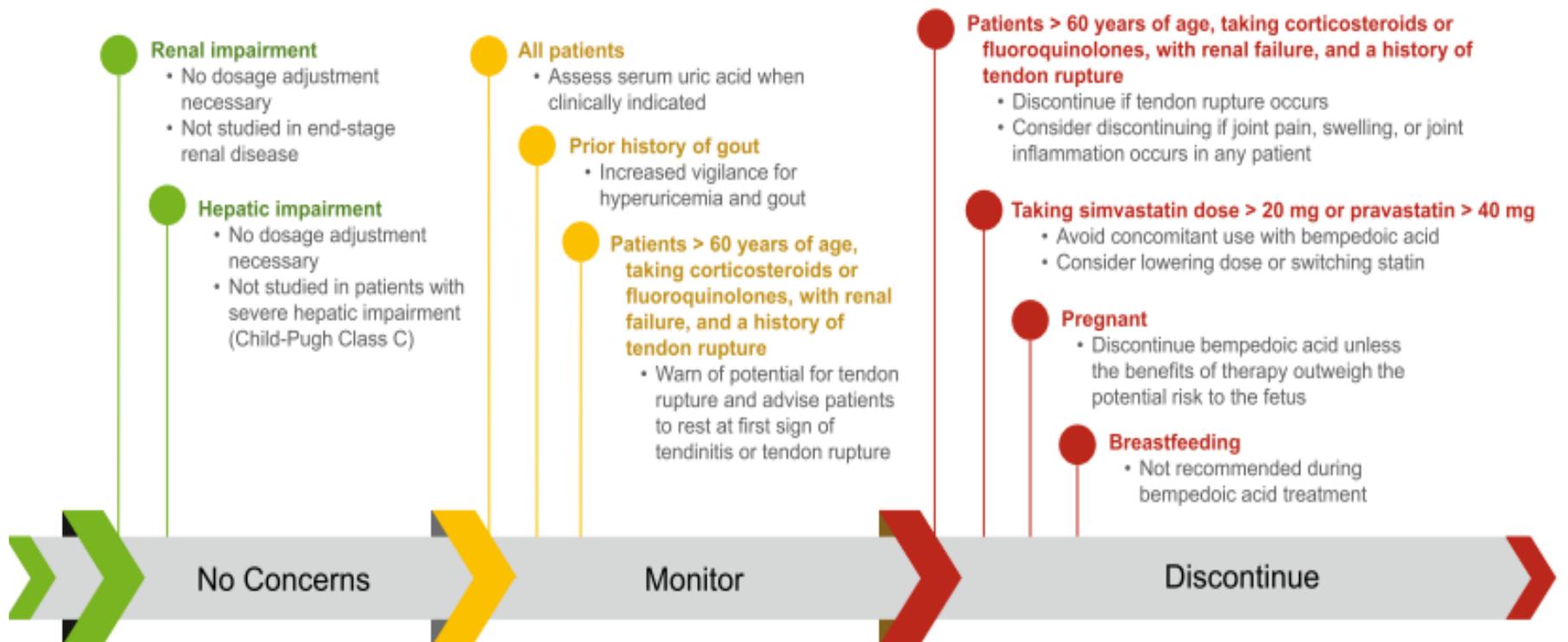
L'acido bempedoico (180 mg) da solo o in associazione fissa con ezetimibe (180/10 mg) costituisce dunque una nuova opzione terapeutica per l'ipercolesterolemia,

da utilizzare con le terapie ipolipemizzanti preesistenti nei pazienti che non hanno raggiunto l'obiettivo di riduzione delle LDL in funzione del rischio cardiovascolare.

Può essere utilizzato anche in monoterapia in coloro nei quali la statina risulta controindicata oppure non tollerata.

Può essere somministrato con o senza cibo.

Bisogna porre attenzione al dosaggio di simvastatina assunto dal paziente ( non superare i 40 mg/die).



## Dislipidemia: i nuovi target e importanza delle terapie di associazione

Marcello Arca<sup>1</sup>, Stefania Angela Di Fusco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Traduzionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Roma  
<sup>2</sup>U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

→  
VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

Farmaco	Dose	Riduzione attesa del C-LDL
Atorvastatina	40-80 mg/die	≥50%
Rosuvastatina	20-40 mg/die	≥50%
Ezetimibe	10 mg/die	18.5% in monoterapia 65% in aggiunta alla statina ad alta intensità
Evolocumab	140 mg s.c. a settimane alterne 420 mg s.c. mensilmente	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Alirocumab	75 mg o 150 mg s.c. a settimane alterne	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	180 mg/die	Media del 17.8% in associazione a statine (intensità moderata e alta) Media del 24.5% in pazienti intolleranti alle statine (± ezetimibe) 38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe (± statine)

Intervento  
personalizzato sul  
rischio  
cardiovascolare del  
singolo

La terapia di  
combinazione unisce  
efficacia a rapidità di  
raggiungimento del  
target di LDL

La slide precedente è una sintesi dei trattamenti per la gestione del paziente ipercolesterolemico di cui abbiamo parlato finora.

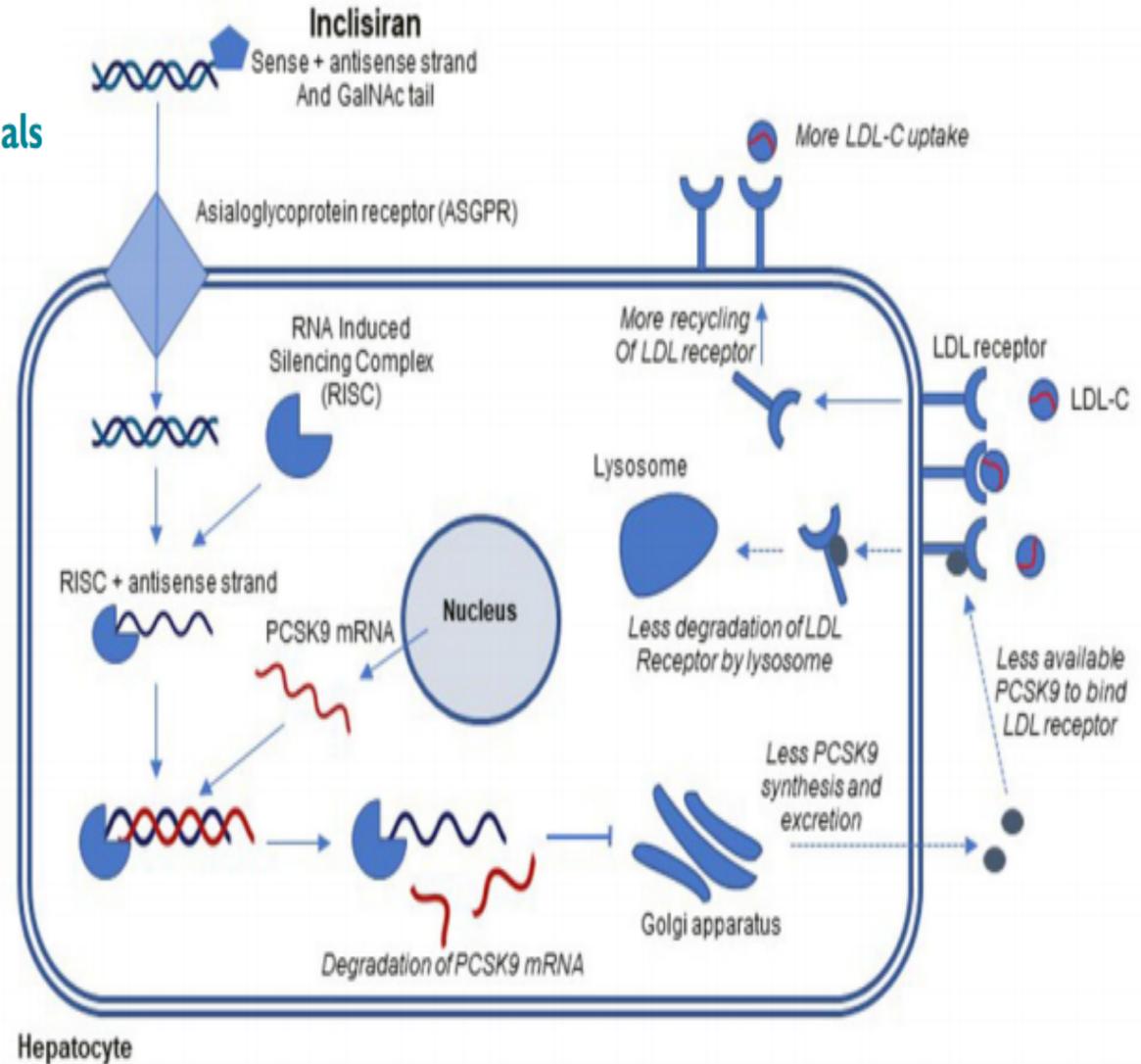
Si enfatizza il ruolo della terapia di associazione per il raggiungimento del target di LDL nei pazienti ipercolesterolemici anche alla luce delle linee guida attuali.

La terapia di combinazione interviene su differenti momenti della patogenesi dell'ipercolesterolemia e permette un precoce e duraturo raggiungimento degli obiettivi prefissati per il paziente, riducendo l'esposizione a dosi maggiori del singolo farmaco (in particolare delle statine), in modo da minimizzare gli effetti collaterali associati al trattamento.

## Inclisiran for the treatment of hypercholesterolaemia: implications and unanswered questions from the ORION trials

Di recente, tre studi clinici randomizzati pubblicati consecutivamente hanno fornito risultati convincenti per il nuovo agente ipolipemizzante Inclisiran.

Inclisiran è un piccolo RNA interferente (siRNA) che inibisce la sintesi di PCSK9, sovraregolando così il numero di recettori LDL sugli epatociti.



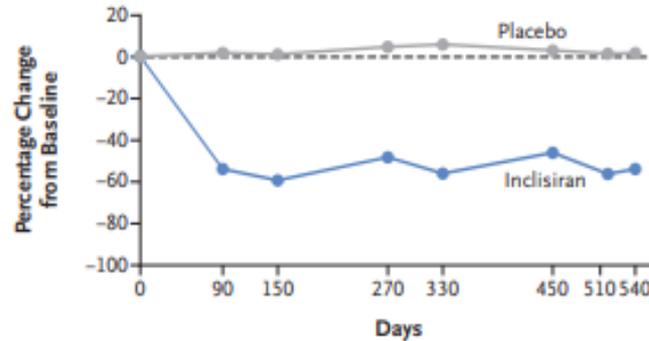
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., R. Scott Wright, M.D., David Kallend, M.D., Wolfgang Koenig, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Frederick J. Raal, Ph.D., Jenna A. Bisch, B.A., Tara Richardson, B.A., Mark Jaros, Ph.D., Peter L.J. Wijngaard, Ph.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., for the ORION-10 and ORION-11 Investigators\*

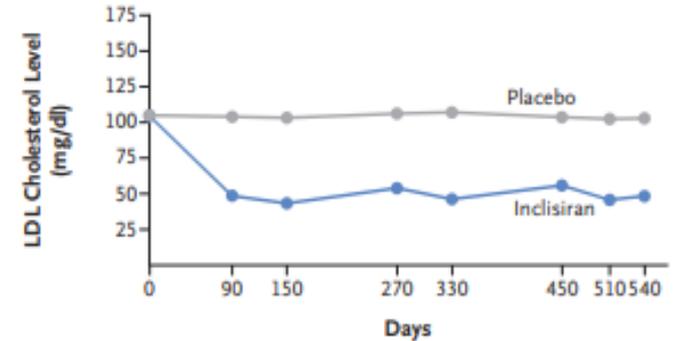
**A** Percentage Change in LDL Cholesterol, ORION-10 Trial



No. of Patients

Placebo	780	762	745	724	715	698	666	670
Inclisiran	781	758	757	737	731	721	691	705

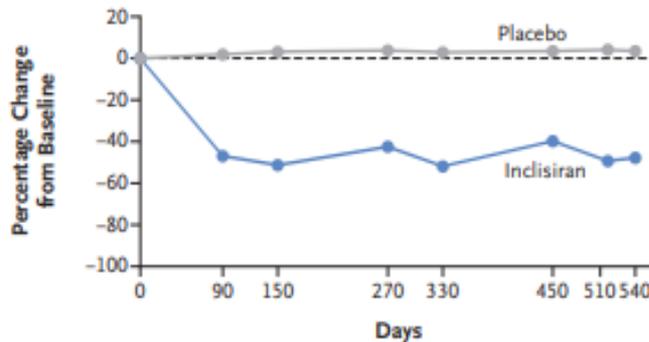
**B** Absolute Change in LDL Cholesterol, ORION-10 Trial



No. of Patients

Placebo	780	762	745	724	715	698	666	670
Inclisiran	781	758	757	737	731	721	691	705

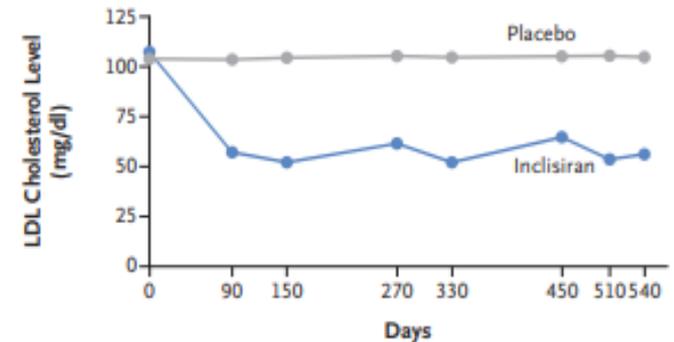
**C** Percentage Change in LDL Cholesterol, ORION-11 Trial



No. of Patients

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742

**D** Absolute Change in LDL Cholesterol, ORION-11 Trial



No. of Patients

Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742

VEDI NOTA ALLA SLIDE SUCCESSIVA

**TRIAL ORION 10 (USA) E ORION 11 (EUROPA):** trial randomizzati.

Sono stati arruolati pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica (studio ORION-10) e pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o un equivalente di rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (studio ORION-11) che avevano livelli elevati di colesterolo LDL nonostante la terapia con statine alla dose massima tollerata. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1: 1 a ricevere inclisiran (284 mg) o placebo, somministrati per iniezione sottocutanea il giorno 1, il giorno 90 e successivamente ogni 6 mesi per un periodo di 540 giorni.

Sono state ottenute riduzioni dei livelli di colesterolo LDL di circa il 50% con inclisiran, somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi. Gli eventi avversi sono stati simili tra i due gruppi, sebbene le reazioni sul sito di iniezione siano state maggiori nel gruppo che praticava inclisiran.

## DICEMBRE 2020

La Commissione Europea (CE) ha approvato inclisiran per il trattamento di adulti con ipercolesterolemia o dislipidemia mista, recependo il parere positivo del CHMP di EMA. La posologia prevede una somministrazione iniziale, una a 3 mesi e successivamente una iniezione ogni 6 mesi:

- in combinazione con una statina o una statina e altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di C-LDL con la dose massima tollerata di statina;
- da solo o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che sono intolleranti alle statine o per i quali una statina è controindicata.

In attesa di  
parere positivo  
di AIFA

## The Future of Lipid-Lowering Therapy

Willemien van Zwol, Antoine Rimbart<sup>†</sup> and Jan Albert Kuivenhoven<sup>\*</sup>

Department of Pediatrics, Section Molecular Genetics, University of Groningen, University Medical Centre Groningen,  
9713 Groningen, The Netherlands

<sup>\*</sup> Correspondence: ja.kuivenhoven@umcg.nl; Tel.: +31-50-3637932

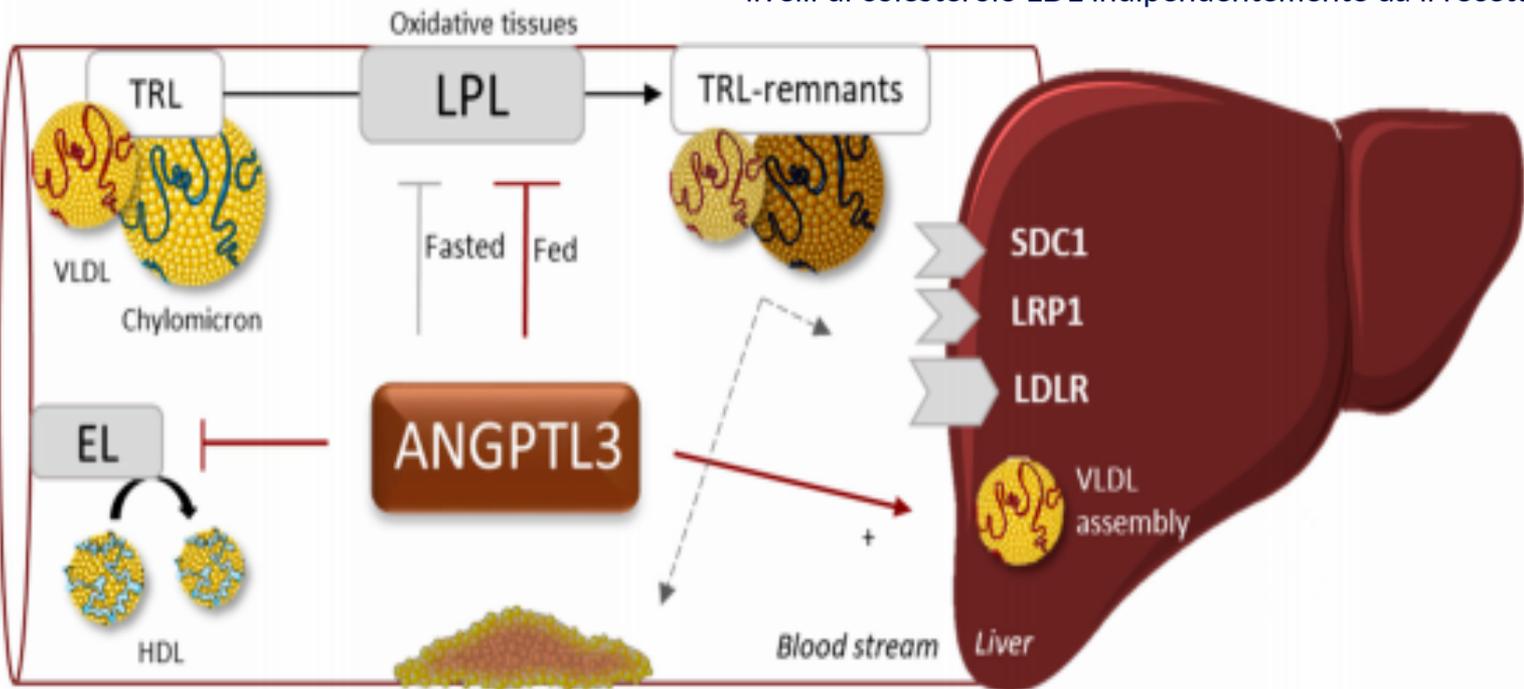


Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano inibitore di ANGPTL3.

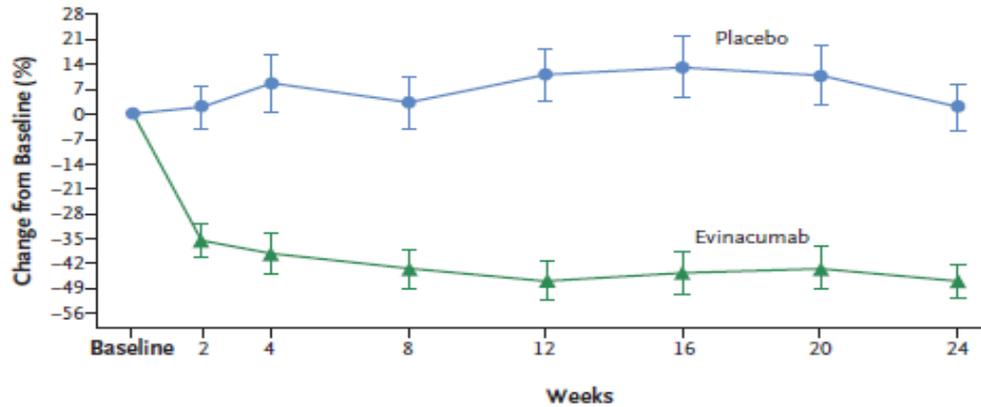
L'angiopoietina-simile 3 (ANGPTL3) è un inibitore di lipoproteine e lipasi endoteliali e svolge un ruolo chiave nel metabolismo dei lipidi aumentando i livelli di trigliceridi e altri lipidi.

ANGPTL3 inibisce la lipasi lipoproteica (LpL) e quindi l'idrolisi dei trigliceridi trasportati dai chilomicroni e dalle VLDL; inattiva inoltre la lipasi endoteliale (HL), un enzima presente nel lume dei vasi che contribuisce al rimodellamento delle HDL, idrolizzandone i fosfolipidi.

Entrambe le varianti ANGPTL3 con perdita di funzione oppure l'inibizione farmacologica ANGPTL3 riducono i livelli di colesterolo LDL indipendentemente da il recettore LDL.

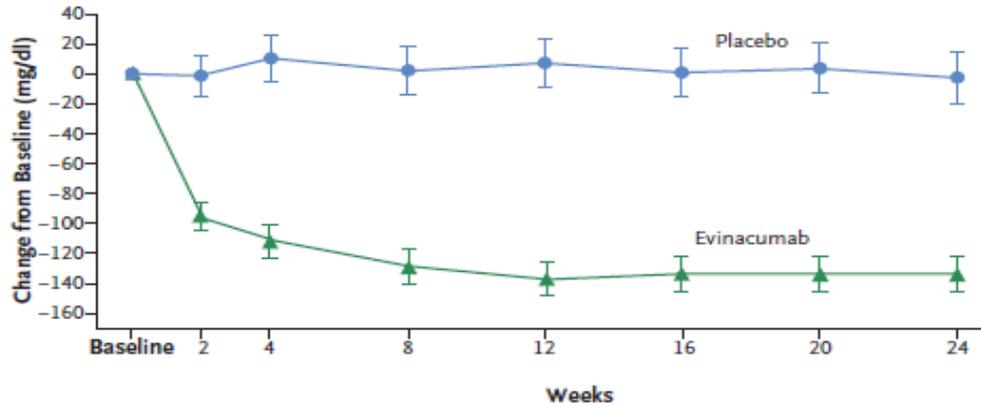


**A Percent Change in LDL Levels**



No. at Risk	Baseline	2	4	8	12	16	20	24
Placebo	22	19	20	21	20	20	20	21
Evinacumab	43	38	43	42	42	40	43	43

**B Absolute Change in LDL Levels**



No. at Risk	Baseline	2	4	8	12	16	20	24
Placebo	22	19	20	21	20	20	20	21
Evinacumab	43	38	43	42	42	40	43	43

*The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE*

ESTABLISHED IN 1812      AUGUST 20, 2020      VOL. 383 NO. 8

**Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia**

Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Robert S. Rosenson, M.D., Laurens F. Reeskamp, M.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., Paolo Rubba, M.D., Shazia Ali, Pharm.D., Poulabi Banerjee, Ph.D., Kuo-Chen Chan, Ph.D., Daniel A. Gipe, M.D., Nagwa Khilla, M.S., Robert Pordy, M.D., David M. Weinreich, M.D., George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Yi Zhang, Ph.D., and Daniel Gaudet, M.D., Ph.D., for the ELIPSE HoFH Investigators\*

Il trial **ELIPSE** è uno studio di fase 3 in doppio cieco, placebo controllato, che arruola 65 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote che ricevevano una terapia ipolipemizzante stabile per ricevere un'infusione endovenosa di evinacumab (alla dose di 15 mg per chilogrammo di peso corporeo) ogni 4 settimane oppure placebo.

Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote che ricevono il massimo dosi di terapia ipolipemizzante, la riduzione dal basale del colesterolo LDL livello nel **gruppo evinacumab**, rispetto al piccolo aumento del gruppo placebo, ha determinato una differenza tra i gruppi del **49 % a 24 settimane**.

Attualmente la molecola è ad uso sperimentale.

Il farmaco ha ricevuto il parere positivo del CHMP dell'EMA.

Si attende l'approvazione definitiva dell'Agenzia Europea e successivamente dell'AIFA.